

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xolremdi 100 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg mavoriksafoori.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Valge kapslikeha ja helesinise kapslikaanega läbipaistmatud želatiinist kõvakapslid suurusega 1 (pikkus ligikaudu 19,4 mm). Valgele kapslikehale on musta tindiga trükitud „100 mg“ ja helesinisele kapslikaanele on musta tindiga trükitud „MX4“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xolremdi on näidustatud WHIM-sündroomi (*warts, hypogammaglobulinemia, infections and myelokathexis* – tüükad, hüpogammaglobulineemia, infektsioonid ja müelokateksis) raviks 12-aastastele ja vanematele patsientidele, et suurendada küpsete neutrofiilide ja lümfotsüütide arvu vereringes.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi võib alustada ainult immuunpuudulikkuse diagnoosimises või ravis kogenud eriarst.

Annustamine

Soovitatav annus on

- kehakaaluga üle 50 kg: 400 mg (neli 100 mg kapslit) suu kaudu üks kord ööpäevas hommikul tühja kõhuga (pärast öist söömataolekut) ja vähemalt 30 minutit enne sööki;
- kehakaaluga kuni 50 kg: 300 mg (kolm 100 mg kapslit) suu kaudu üks kord ööpäevas hommikul tühja kõhuga (pärast öist söömataolekut) ja vähemalt 30 minutit enne sööki.

Unustatud annus

Kui annuse võtmine ununeb, tuleb järgmine annus võtta ettenähtud ajal. Patsient ei tohi võtta kahekordset annust, kui annuse võtmine eelmisel korral ununes.

Annuse muutmine

Xolremdi kasutamine samal ajal tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega

Samaaegsel kasutamisel tugeva CYP3A4 inhibiitoriga tuleb ööpäevane annus vähendada 200 mg-ni.

Samaaegsel kasutamisel mõõduka CYP3A4 inhibiitoriga tuleb patsienti mavoriksafoori ekspositsiooni suurenemisega seotud võimalike Xolremdi kõrvaltoimete suhtes sagedamini kontrollida (vt lõik 4.5) ning kliinilise näidustuse korral tuleb Xolremdi ööpäevast annust 100 mg kaupa vähendada, kuid mitte väiksema annuseni kui 200 mg.

Xolremdi kasutamine samal ajal P-gp inhibiitoritega

Samaaegsel kasutamisel P-gp inhibiitoriga tuleb patsienti mavoriksafoori ekspositsiooni suurenemisega seotud võimalike Xolremdi kõrvaltoimete suhtes sagedamini kontrollida (vt lõik 4.5) ning kliinilise näidustuse korral tuleb Xolremdi ööpäevast annust 100 mg kaupa vähendada, kuid mitte väiksema annuseni kui 200 mg.

Eirirühmad

QTc-intervalli pikenemise risk

QTc-intervalli pikenemise riskiteguritega patsientidel ja/või kasutamisel koos teadaolevalt QTc-intervalli pikendava toimega ravimitega on vajalik QTc-intervalli hindamine ja jälgimine (vt lõik 4.4). Kui annust on vaja vähendada, tuleb ööpäevast annust vähendada 100 mg kaupa, kuid mitte väiksema annuseni kui 200 mg. Vajalik võib olla Xolremdi'ga ravi katkestamine (vt lõik 4.4).

Eakad

65-aastaste ja vanemate patsientide kohta on vähe andmeid.

Neerude funktsiooni langus

Xolremdi ohutus ja efektiivsus raske neerude funktsiooni langusega (kreatiniini kliirens 15...< 30 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigusega (kreatiniini kliirens < 15 ml/min) patsientidel ei ole tõestatud. Raske neerude funktsiooni languse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele ei ole soovitatav Xolremdi't manustada. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min, sealhulgas kerge kuni mõõduka neerude funktsiooni langusega patsientidel, ei soovitata annust kohandada.

Maksa funktsiooni langus

Xolremdi ohutus ja efektiivsus mõõduka kuni raske maksa funktsiooni langusega (Childi-Pugh' skoor ≥ 7) patsientidel ei ole tõestatud. Mõõduka ega raske maksa funktsiooni langusega patsientidel ei ole Xolremdi't soovitatav kasutada. Kerge maksa funktsiooni langusega patsientidel ei soovitata annust kohandada.

Lapsed

Xolremdi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 2 kuni 11 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Xolremdi't ei soovitata kasutada alla 2-aastastel lastel, sest kokkupuude mavoriksafooriga võib põhjustada arenguhäireid (vt lõik 5.3).

Manustamisviis

Xolremdi on suukaudseks kasutamiseks.

Kapsel tuleb võtta hommikul tühja kõhuga (pärast öist söömataolekut) ja vähemalt 30 minutit enne sööki. Vt lõik 5.2.

Kapslid tuleb alla neelata tervelt, neid ei tohi avada, purustada ega närida, et tagada ravimi efektiivsus ja stabiilsus.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

Kasutamine koos ravimitega, mille kliirens sõltub suurel määral CYP2D6-st (nt deksametasoon, kodeiin, tramadool) (vt lõik 4.5).

Raseduse ajal (vt lõigud 4.4, 4.6 ja 5.3).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Reproduktiivtoksilisus

Tulenevalt toimemehhanismist võib mavoriksafoor rasedale manustamisel kahjustada loodet (vt lõigud 4.3, 4.6 ja 5.3).

Enne Xolremdi'ga ravi alustamist tuleb seksuaalselt aktiivseid rasestumisvõimelisi naispatsiente kontrollida võimaliku raseduse suhtes. Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad Xolremdi'ga ravi ajal ja kolme nädala jooksul pärast viimast annust rasestumist vältima, kasutades tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (nt topeltmeetod) (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Meespatsiendid, kellel on rasestumisvõimeline naispartner, peavad Xolremdi'ga ravi ajal ja vähemalt kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama seksuaalvahekorra ajal kondoomi.

Mavoriksafooriga ravi ajal rasestumise korral peab naispatsient viivitamata arstiga ühendust võtma ja ravi mavoriksafooriga lõpetama.

Aitamaks tervishoiutöötajatel ja patsientidel võimalikku embrüo-loote toksilisuse riski minimeerida antakse WHIM-sündroomi ravimise kogemusega tervishoiutöötajatele nende jaoks koostatud juhend ning ravimi pakendisse lisatakse patsiendikaart.

QTc-intervalli pikenemine

Mavoriksafoor põhjustab kontsentratsioonist sõltuvat QTc-intervalli pikenemist (vt lõik 5.1). Xolremdi kasutamine samal ajal teiste QTc-intervalli pikendavate ravimitega võib soodustada QTc-intervalli pikenemist ja tekitada QTc-intervalli pikenemisega seotud kõrvaltoimeid, nagu ventrikulaarse tahhükardia paroksüsmid koos süngoobiga, muud rasked arütmiaid ja äkksurm.

Patsientidel, kellel esinevad QTc-intervalli pikenemise riskitegurid (nt südame paispuudulikkus, pika QT sündroom, hüpokaleemia) või kes saavad samal ajal ravimeid, mis suurendavad mavoriksafoori ekspositsiooni, ja/või toimeaineid, mis võivad teadaolevalt pikendada QTc-intervalli, tuleb kõik QTc-intervalli pikenemist soodustavad muudetavad riskitegurid korrigeerida, hinnata enne ravi alustamist QTc-intervalli ja jälgida seda ravi ajal kliinilise näidustuse alusel. Vajalik võib olla Xolremdi annuse vähendamine või ravi katkestamine (vt lõik 4.2).

Kinnitatud CXCR4 geenivariantideta patsiendid

Xolremdi ohutus ja efektiivsus WHIM-sündroomiga patsientidel, kellel ei esine patogeenseid CXCR4 geenivariante, ei ole tõestatud.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kõvakapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teave Xolremdi ja võimalike samal ajal kasutatavate ravimite koostoimete kohta on kokku võetud tabelites 1, 2 ja 3.

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Tabel 1. Xolremdi toime teistele ravimitele (näidete loetelu ei ole ammendav)

Ravim ravivaldkonna järgi	Toime ravimi tasemele. AUC, C _{max} -i, C _{min} -i keskmiste väärtuste suhe (90% usaldusvahemik) ^a	Soovitus Xolremdi'ga koos manustamise kohta
<i>CYP2D6 substraadid</i>		
nt deksmetorfaan, kodeiin, tramadool	<i>Dekstrometorfaan</i> ^b ↑ C _{max} 6,5 korda (5,1...8,3) ↑ AUC 9 korda (6,5...12,3)	Mavoriksafoor on CYP2D6 inhibiitor. Xolremdi kasutamine koos ravimitega, mille kliirens sõltub suurel määral CYP2D6-st, on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Pärast mavoriksafooriga ravi lõpetamist võib püsida inhibeeriv toime CYP2D6-le; enne ravi alustamist ravimitega, mille kliirens sõltub suurel määral CYP2D6-st, tuleb kaaluda ligikaudu 30-päevast puhastumisperioodi (vastab 9 poolväärtusajale).
<i>CYP3A4 substraadid</i>		
nt midasolaam, alprasolaam, everoliimus, telitromütsiin, telapreviir, tseritiniib, ribotsikliib, atasanaviir	<i>Midasolaam</i> ^b ↑ C _{max} 1,1 korda (1,0...1,3) ↑ AUC 1,7 korda (1,4...2,1).	Mavoriksafoor on CYP3A4 inhibiitor. Samaaegsel kasutamisel CYP3A4 substraatidega, kui substraadi kontsentratsiooni minimaalsed muutused võivad põhjustada raskeid kõrvaltoimeid, tuleb patsienti CYP3A4 substraadiga seotud kõrvaltoimete suhtes sagedamini kontrollida.
<i>P-gp substraadid</i>		
digoksiin	<i>Digoksiin</i> ^c ↑ C _{max} 1,5 korda (1,3...1,8) ↑ AUC 1,6 korda (1,4...1,9)	Xolremdi kasutamisel koos digoksiiniga tuleb enne Xolremdi samaaegse kasutamise alustamist mõõta digoksiini kontsentratsiooni seerumis ja jätkata seerumi digoksiinikontsentratsiooni jälgimist, nagu on soovitatud digoksiini ravimi omaduste kokkuvõttes.
<u><i>Muud P-gp substraadid</i></u> nt dabigatraaneteksilaat, edoksabaan, feksofenadiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Samaaegsel kasutamisel muude P-gp substraatidega, kui substraadi kontsentratsiooni minimaalsed muutused võivad põhjustada raskeid kõrvaltoimeid, tuleb patsienti P-gp substraadiga seotud kõrvaltoimete suhtes sagedamini kontrollida.
<i>OCT2/MATE1 substraadid</i>		
metformiin	<i>Metformiin</i> ^d ↓ C _{max} 35% (17...49%) ↓ AUC 35% (20...47%)	Jälgige glükeemilist kontrolli ja kohandage metformiini annust vajadust mööda. Mavoriksafoor võib vähendada metformiini keskmist C _{max} -i ja AUC-d, mis võib vähendada metformiini efektiivsust. Selle koostoime mehhanism ei ole teada.

^a Kõik koostoimeuuringud viidi läbi tervete isikutega.

^b Samaaegsel kasutamisel 400 mg Xolremdi'ga.

^c 0,25 mg digoksiini sisaldava transporter-kokteili ühekordse suukaudse annuse kasutamisel samal ajal Xolremdi'ga, mida oli annustatud tasakaalukontsentratsioonini (400 mg ööpäevas).

^d 10 mg metformiini sisaldava transporter-kokteili ühekordse suukaudse annuse kasutamisel samal ajal Xolremdi'ga, mida oli annustatud tasakaalukontsentratsioonini (400 mg ööpäevas).

Tabel 2. Teiste ravimite toime Xolremdi'le (näidete loetelu ei ole ammendav)

Ravim ravivaldkonna järgi	Toime ravimi tasemele. AUC, C_{max}-i, C_{min}-i keskmiste väärtuste suhe (90% usaldusvahemik)^a	Soovitus Xolremdi'ga koos manustamise kohta
<i>CYP3A4 indutseerijad</i>		
nt apalutamiid, karbamasepiin, ensalutamiid, mitotaan, fenütoiin, rifampitsiin, fenobarbitaal, naistepuna	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ mavoriksafoori C _{max} ↓ mavoriksafoori AUC	Mavoriksafoor on CYP3A4 substraat. Võib eeldada, et kasutamine samal ajal tugeva CYP3A4 indutseerijaga vähendab mavoriksafoori kontsentratsiooni, mis võib vähendada Xolremdi ravitoimet. Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
<i>Tugevad või mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid</i>		
nt itrakonasool, amiodaroon, diltiaseem, flukonasool, ketokonasool, klaritromütsiin, erütromütsiin, nefasodoon	<i>Itrakonasool</i> ^b ↑ mavoriksafoori ekspositsioon ligikaudu 2 korda <i>Eeldatav:</i> ↑ mavoriksafoori C _{max} ↑ mavoriksafoori AUC	Mavoriksafoor on CYP3A4 substraat. Eeldatakse, et samaaegne kasutamine tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega suurendab mavoriksafoori ekspositsiooni ja võib suurendada kõrvaltoimete riski. Kasutamisel koos tugeva CYP3A4 inhibiitoriga tuleb ööpäevane annus vähendada 200 mg-ni (vt lõik 4.2). Kasutamisel koos mõõduka CYP3A4 inhibiitoriga tuleb patsienti kõrvaltoimete suhtes sagedamini kontrollida ning <i>kliinilise näidustuse korral</i> ööpäevast annust 100 mg kaupa vähendada, kuid mitte väiksema annuseni kui 200 mg (vt lõik 4.2).
<i>P-gp inhibiitorid</i>		
itrakonasool (200 mg), verapamiil	<i>Itrakonasool</i> ^b ↑ mavoriksafoori ekspositsioon ligikaudu 2 korda <i>Eeldatav:</i> ↑ mavoriksafoori C _{max} ↑ mavoriksafoori AUC	Mavoriksafoor on P-gp substraat. Xolremdi samaaegsel kasutamisel P-gp inhibiitoritega tuleb patsienti Xolremdi mavoriksafoori ekspositsiooni suurenemisega seotud võimalike kõrvaltoimete suhtes sagedamini kontrollida ning <i>kliinilise näidustuse korral</i> Xolremdi ööpäevast annust 100 mg kaupa vähendada, kuid mitte väiksema annuseni kui 200 mg (vt lõik 4.2).

^a Kõik koostoimeuuringud viidi läbi tervete isikutega.

^b 200 mg Xolremdi ja 200 mg itrakonasooli samaaegsel kasutamisel.

Tabel 3. Koostoimed antiarütmikumide ja teiste ravimitega, mis võivad pikendada QT-intervalli

Ravim ravivaldkonna järgi	Toime ravimi tasemele. AUC, C _{max} -i, C _{min} -i keskmiste väärtuste suhe (90% usaldusvahemik)	Soovitus Xolremdi'ga koos manustamise kohta
<p>Antiarütmikumid (sealhulgas amiodaroon, disopüramiid, prokaiinamiid, kinidiin ja sotalool)</p> <p>Muud ravimid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli (sealhulgas klorokviin, halofantriin, klaritromütsiin, tsiprofloksatsiin, levofloksatsiin, asitromütsiin, haloperidool, metadoon, moksifloksatsiin, bepridiil, pimosiid ja intravenoosne ondansetroon)</p>	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p> <p>Võib eeldada QTc-intervalli pikendamist</p>	<p>Xolremdi põhjustab kontsentratsioonist sõltuvat QTc-intervalli pikendamist. Xolremdi kasutamine samal ajal teiste ravimitega, millega seostatakse QTc-intervalli pikendamist, võib QTc-intervalli pikendada (vt lõigud 4.4 ja 5.1).</p> <p>Kasutamisel koos teadaolevalt QTc-intervalli pikendava toimega ravimitega on vajalik QTc-intervalli hindamine ja jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Kui annust on vaja vähendada, tuleb ööpäevast annust vähendada 100 mg kaupa, kuid mitte väiksema annuseni kui 200 mg. Vajalik võib olla Xolremdi ravi katkestamine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).</p>

Toit

Patsientidele tuleb soovitada vältida greipi sisaldavate toodete söömist ja joomist, kuna greip on tugev CYP3A4 inhibiitor ning võib suurendada Xolremdi kõrvaltoimete tekke riski.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Enne Xolremdi'ga ravi alustamist tuleb seksuaalselt aktiivseid rasestumisvõimelisi naispatsiente kontrollida võimaliku raseduse suhtes. Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad ravi ajal Xolremdi'ga ja kolme nädala jooksul pärast viimast annust rasestumist vältima, kasutades tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (nt topeltmeetod) (vt lõik 4.4).

Meespatsiendid, kellel on rasestumisvõimeline naispartner, peavad Xolremdi'ga ravi ajal ja vähemalt kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama seksuaalvahekorra ajal kondoomi.

Rasedus

Mavoriksafoori kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Tulenevalt toimemehhanismist võib mavoriksafoor rasedale manustamisel kahjustada loodet (vt lõik 5.3).

Xolremdi on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Mavoriksafoori kasutamisel raseduse ajal, peab naispatsient viivitamata arstiga ühendust võtma ja ravi mavoriksafooriga lõpetama.

Imetamine

Mavoriksafoori kasutamist ei ole imetavatel naistel uuritud. Ei ole teada, kas mavoriksafoor/metaboliidid erituvad rinnapiima või loomade piima.

Riski rinnapiimatoidul imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine ravi ajaks ja kolmeks nädalaks pärast viimast annust või ravi katkestamine Xolremdi'ga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja Xolremdi'ga ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Mavoriksafoori toime inimese fertiilsusele ei ole teada. Mavoriksafoori toimet meeste või naiste fertiilsusele ei ole spetsiaalsetes reproduktsoonitoksilisuse uuringutes uuritud. Pikaajalistes korduvtoksilisuse uuringutest täheldati ühes uuringus, kus ravi alustati noortel eelpuberteedialistel koertel, munandite muutusi. Nende leidude olulisus meespatsientide jaoks ei ole teada (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Xolremdi võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsientidele tuleb soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid, kui neil esineb närvisüsteemi kõrvaltoimeid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Allpool kirjeldatud ohutusandmed kajastavad 38 mavoriksafooriga ravitud WHIM-sündroomiga patsiendi ekspositsiooni, kelle ravi kestus ulatus vähem kui 6 kuust (7 patsienti) kuni 4 aastani (7 patsienti), kusjuures ravi mediaankestus oli 2 aastat. Kõige sagedamini täheldatud mis tahes raskusastme kõrvaltoimed olid seedetrakti kõrvaltoimed (iiveldus (21,1%), kõhulahtisus (18,4%), oksendamine (13,2%), düspepsia (10,5%), kõhuvalu (10,5%), lööve (13,2%) ja peavalu (10,5%).

Seedetrakti kõrvaltoimed võivad ilmneda pärast Xolremdi kasutamise alustamist ja need taanduvad tavaliselt esimese 3 kuu jooksul, isegi kui Xolremdi kasutamist jätkatakse.

Kõrvaltoimete tabel

Mavoriksafoori kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed on loetletud allpool tabelis 4. Need hõlmasid kahte kliinilist uuringut, milles mavoriksafooriga raviti 38 WHIM-sündroomiga patsienti.

Tabelis 4 loetletud kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 4. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
	Pearinglus	Sage
	Sünkoop	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninaverejooks	Sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Seedetrakti häired	Iiveldus	Väga sage
	Kõhulahtisus	Väga sage
	Düspepsia	Väga sage
	Kõhuvalu	Väga sage
	Oksendamine	Väga sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve*	Väga sage
	Kuiv nahk	Sage
	Psoriasiformne dermatiit	Sage

* Siia rühma kuuluvad järgmised MedDRA eelsterminid:

Lööve: makulaarne lööve, sügelev lööve, papuloosne lööve.

Lapsed

Müügiloa taotlemiseks tehtud III faasi uuringus X4P-001-103 olid mavoriksafooriga ravitud 14 patsiendist 7 vanuses 12 kuni < 18 aastat. Ükski II faasi uuringus X4P-001-MKKA osalenud patsient ei olnud noorem kui 18 aastat.

12- kuni < 18-aastaste patsientide ohutusprofiil oli sarnane üldpopulatsioonis, sealhulgas täiskasvanutel ja noorukitel, täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Mavoriksafoori jaoks ei ole spetsiifilist antidooti ega terapeutilist sekkumist eritumise soodustamiseks. Üleannustamise korral on soovitatav ravi lõpetada ja alustada sümptomaatilist toetavat ravi kliinilise näidustuse alusel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, teised immunostimulaatorid, ATC-kood: L03AX24

Toimemehhanism

Mavoriksafoor on CXC-motiiviga kemokiini retseptor 4 (CXC *Chemokine Receptor 4*, CXCR4) antagonist, mis blokeerib CXCR4 ligandi, stroomarakkudest pärineva faktori 1 α (*stromal-derived factor-1 α* , SDF-1 α) ehk CXC-motiiviga kemokiini ligandi 12 (CXC *Chemokine Ligand 12*, CXCL12) seondumist. SDF-1/CXCR4 osaleb leukotsüütide liikumisel ja migratsioonil luuüdist välja ning sinna tagasi. WHIM-sündroomiga patsientidel esinevad uudikfunktsiooniga mutatsioonid (*gain-of-function mutations*) CXCR4 retseptori geenis suurendavad reageerimist CXCL12-le ja leukotsüütide peetumist luuüdis. Mavoriksafoor pärsib reageerimist CXCL12-le nii metsiktüüpi kui ka muteerunud, WHIM-sündroomiga seotud CXCR4 variantides. Ravi mavoriksafooriga suurendab neutrofiilide, lümfotsüütide ja monotsüütide mobiliseerimist luuüdist perifeersesse vereringesse.

Farmakodünaamilised toimed

Absoluutne neutrofiilide arv (*absolute neutrophil count*, ANC) ja absoluutne lümfotsüütide arv (*absolute lymphocyte count*, ALC) saavutasid maksimumi 4 tundi pärast Xolremdi manustamist ja taandusid 24 tunni jooksul pärast manustamist ligikaudu ravieelseni. Mavoriksafoori annustega 50 mg

(0,125 korda suurem maksimaalsest soovitatavast annusest) kuni 400 mg üks kord ööpäevas oli mavoriksafoori suurem ekspositsioon tasakaalukontsentratsiooni korral seotud näitude püsimisega pikema keskmise aja (tundides) vältel üle ANC läviväärtuse (TAT_{ANC}) 500 rakku/ μ l ja üle ALC läviväärtuse (TAT_{ALC}) 1000 rakku/ μ l 24-tunnise perioodi jooksul.

Südame elektrofüsioloogia

QT uuringus oli tervetel vabatahtlikel pärast Xolremdi 800 mg (2-kordne maksimaalne soovitatav annus) manustamist QTc-intervalli maksimaalne keskmine pikenemine 15,6 ms (90% usaldusvahemiku ülempiir = 19,8 ms). Vt lõik 4.4.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Xolremdi't hinnati kahes kliinilises uuringus. Uuring X4P-001-103 (edaspidi 1. uuring) oli müügiloa taotlemiseks tehtud randomeeritud topeltpime platseebokontrolliga mitmekeskuseline III faasi kliiniline uuring WHIM-sündroomiga täiskasvanutel ja noorukitel (12-aastased ja vanemad). Uuring X4P-001-MKKA (edaspidi 2. uuring) oli avatud II faasi toetav uuring WHIM-sündroomiga täiskasvanud patsientidel.

III faasi uuring (müügiloa taotlemiseks)

Xolremdi efektiivsust WHIM-sündroomiga täiskasvanutel ja noorukitel vanuses 12...< 18 aastat hinnati 1. uuringu 52-nädalasel randomeeritud topeltpimedal platseebokontrolliga perioodil. Kõigil uuringusse kaasatud patsientidel oli genotüübi määramisega kinnitatud WHIM-sündroomiga seotud CXCR4 variant ja kinnitatud $ANC \leq 400$ rakku/ μ l. Täiskasvanutele ja noorukitele kehakaaluga > 50 kg manustati mavoriksafoori suu kaudu 400 mg üks kord ööpäevas ning noorukitele kehakaaluga ≤ 50 kg 200 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel lubati jätkata (kuid mitte alustada) immunoglobuliinravi samas annuses. Teiste CXCR4 antagonistide ega granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktori (*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) kasutamine ei olnud lubatud.

31 patsienti randomeeriti suhtes 1 : 1 saama kas platseebot ($n = 17$) või mavoriksafoori ($n = 14$) üks kord ööpäevas 52 nädala jooksul. Patsientide ravieelsed demograafilised andmed ja haigusnäitajad on toodud tabelis 5.

Tabel 5. Ravieelsed demograafilised andmed ja haigusnäitajad WHIM-sündroomiga patsientidel (1. uuring)

Demograafilised andmed ja haigusnäitajad	Xolremdi (N = 14)	Platseebo (N = 17)
Demograafilised andmed		
Vanus (aastad) keskmine (SD)	22,1 (12,20)	30,9 (21,25)
Vanuserühm, n (%)	–	–
12...< 18 aastat	7 (50,0)	8 (47,1)
≥ 18 aastat	7 (50,0)	9 (52,9)
Sugu, n (%)	–	–
Mees	5 (35,7)	8 (47,1)
Naine	9 (64,3)	9 (52,9)
Rass, n (%)	–	–
Euroopiidne	13 (93)	16 (94)
Aasialane	0	1 (6)
Muu	1 (7)	0

Demograafilised andmed ja haigusnäitajad	Xolremdi (N = 14)	Platseebo (N = 17)
Haigusnäitajad		
Ravieelne Ig kasutamine, n (%)	–	–
Jah	6 (42,9)	8 (47,1)
Ravieelne keskmine absoluutne neutrofiilide arv (ANC) (rakku/ μ l), keskmine (SD)	155 (93,8)	281 (232,7)
Ravieelne keskmine absoluutne lümfotsüütide arv (ANC) (rakku/ μ l), keskmine (SD)	501 (204,8)	563 (199,1)

Lühendid: SD (*standard deviation*) = standardhälve; Ig = immunoglobuliin.

Märkus. Iga näitaja puhul on protsendid arvutatud nimetajana vastavat patsientide arvu kasutades.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ANC paranemine, mõõdetuna keskmise ajana (tundides), mil näidud püsisid üle ANC läviväärtuse (TAT_{ANC}) 500 rakku/ μ l, mida hinnati 24-tunnise perioodi vältel 4 korda kogu uuringu jooksul (iga 3 kuu järel 12 kuu jooksul). 52-nädalase perioodi jooksul oli TAT_{ANC} mavoriksafooriga ravitud patsientidel statistiliselt oluliselt suurem kui platseebot saanutel. Vt tabel 6 ja joonis 1.

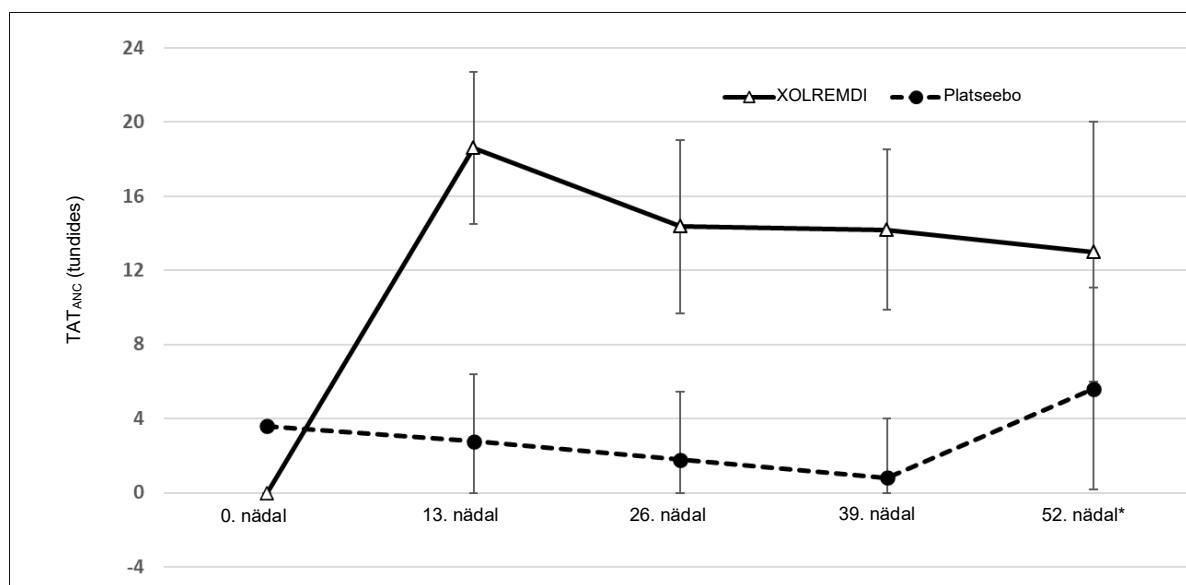
Tabel 6. Keskmise aeg (tundides), mil näidud püsisid üle ANC läviväärtuse (TAT_{ANC}) 1. uuringus

		Xolremdi (n = 14)	Platseebo (n = 17)
TAT_{ANC} (tundides)			
Ravieelne	Keskmine (SD)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)
MMRM-i üldtulemused	Vähimruutude keskmine (SE)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)
	Vähimruutude keskmise 95% CI	(11,2; 18,9)	(0,0; 5,9)
	Erinevus platseebost:		
	Vähimruutude keskmiste erinevus (SE)	12,30 (2,5)	–
	Vähimruutude keskmiste erinevuse 95% CI	(7,2; 17,4)	–
	P-väärtus ¹	< 0,0001	–

Lühendid: ANC = absoluutne neutrofiilide arv; CI = (*confidence interval*) usaldusvahemik; MMRM (*mixed-model repeated measures*) = segamudeliga analüüsitud kordusmõõtmised; SD = standardhälve; SE (*standard error*) = standardviga; TAT (*time above threshold*) = näitude üle läviväärtuse 500 rakku/ μ l püsimise aeg.

(1) Tulemused põhinevad MMRM-analüüsil, kus sõltuvaks tunnuseks oli näitude üle läviväärtuse püsimise aeg; ühismuutujateks ravi, visiit (13., 26., 39. ja 52. nädala visiit), ravi \times visiit, Ig kasutamine (randomeerimise kihid) ja ravieelne näitude üle läviväärtuse püsimise aeg ning korduvaks juhuslikuks mõjuks patsient.

Joonis 1. TAT_{ANC} muutus aja jooksul (tundides) (vähimruutude meetodil leitud keskmine ± 95% CI) ravirühmade kaupa (1. uuring)



Xolremdi n: 13 13 11 9 10
 Platseebo n: 16 16 17 17 17

Lühendid: ANC = absoluutne neutrofiilide arv; CI = usaldusvahemik; TAT = näitude üle läviväärtuse (500 rakku/ μ l) püsimise aeg kokku 24 tunni jooksul (tundides).

* 52. nädalal manustati enne TAT mõõtmist 17-st platseeborühma patsiendist kolmele mavoriksafoori, kui nad kaasati uuringu avatud perioodi, üks mavoriksafoorirühma patsient aga ei võtnud mavoriksafoori. ITT analüüs hõlmas kõiki andmeid.

Peamine teisene efektiivsuse tulemusnäitaja oli ALC paranemine mõõdetuna keskmise ajana (tundides), mil näidud püsisid üle ALC läviväärtuse (TAT_{ALC}) 1000 rakku/ μ l 24-tunnise perioodi jooksul. 52-nädalase perioodi jooksul oli TAT_{ALC} mavoriksafooriga ravitud patsientidel statistiliselt oluliselt suurem kui platseebot saanutel. Vt tabel 7.

Tabel 7. Keskmise aeg (tundides), mil näidud püsisid üle ALC läviväärtuse (TAT_{ALC}) 1. uuringus

		Xolremdi (n = 14)	Platseebo (n = 17)
TAT_{ALC} (tundides)			
Ravieelne	Keskmine (SD)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)
MMRM-i üldtulemused	Vähimruutude keskmine (SE)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)
	Vähimruutude keskmise 95% CI	(13,0; 18,7)	(2,2; 6,9)
	Erinevus platseebost:		
	Vähimruutude keskmiste erinevus (SE)	11,3 (1,80)	–
	Vähimruutude keskmiste erinevuse 95% CI	(7,5; 15,0)	–
	P-väärtus ¹	< 0,0001	–

Lühendid: ALC = absoluutne lümfotsüütide arv; CI = usaldusvahemik; MMRM = segamudeliga analüüsitud kordusmõõtmised; SD = standardhälve; SE = standardviga; TAT = näitude üle läviväärtuse 1000 rakku/ μ l püsimise aeg.

⁽¹⁾ Tulemused põhinevad MMRM-analüüsil, kus sõltuvaks tunnuseks oli näitude üle läviväärtuse püsimise aeg; ühismuutujateks ravi, visiit (13., 26., 39. ja 52. nädala visiit), ravi \times visiit, Ig kasutamine (randomeerimise kihid) ja ravieelne näitude üle läviväärtuse püsimise aeg ning korduvaks juhuslikuks mõjuks patsient.

Mavoriksafoori efektiivsust hinnati veel infektsioonide koguskoori ja tüügaste seisundi muutuse koguskoori alusel. Kogu 52-nädalase raviperioodi vältel oli raskusastme järgi kaalutud infektsioonide koguskoori arv väärtus mavoriksafooriga ravitud patsientidel väiksem (vähimruutude keskmine (SE) 7,41 (2,805)) kui platseebot saanud patsientidel (vähimruutude keskmine (SE) 12,27 (2,443)), keskmiste erinevus oli –4,85 (95% CI (–12,57; 2,86)). Samuti oli mavoriksafooriga ravitud patsientidel aastase infektsioonide määra arv väärtus väiksem (vähimruutude

keskmise (SE) 1,7 (0,5)) kui platseebot saanud patsientidel (vähimruutude keskmine (SE) 4,2 (0,7)), kordajate suhe oli 0,417 (95% CI (0,220; 0,789)). Tüügaste seisundi muutuse koguskooris mavoriksafoori ja platseebo rühmade vahel 52-nädalase perioodi jooksul erinevust ei olnud.

II faasi uuring (toetav)

Avatud II faasi uuringus (2. uuring), kus osales 8 WHIM-sündroomiga täiskasvanud patsienti, hinnati suu kaudu üks kord ööpäevas manustatava mavoriksafoori farmakodünaamikat annusevahemikus 50...400 mg. Annustega 300...400 mg saavutati suurenenud näitude ANC \geq 600 rakku/ μ l ja ALC \geq 1000 rakku/ μ l püsimine.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Xolremdi'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta WHIM-sündroomi (tüükad, hüpogammaglobulineemia, infektsioonid ja müelokateksis) ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Muu teave

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet. Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Mavoriksafoori farmakokineetilised parameetrid on WHIM-sündroomiga täiskasvanutel esitatud geomeetrilise keskmisena (CV%), kui ei ole märgitud teisiti. Pärast annustamist 400 mg üks kord ööpäevas on mavoriksafoori tasakaalukontsentratsiooni korral C_{\max} 3304 (58,6%) ng/ml ja AUC 0...24 tunni jooksul (AUC_{0-24h}) 13 970 (58,4%) ng \times h/ml.

Imendumine

Suurima heakskiidetud soovitatava annuse korral on mavoriksafoori mediaanaeg (vahemik) C_{\max} -ini (t_{\max}) 2,8 tundi (1,9...4 tundi).

Toidu mõju

Suure rasvasisaldusega eine. Pärast Xolremdi 400 mg ühekordse annuse manustamist tervetele isikutele koos suure rasvasisaldusega toiduga (1000 kalorit, 50% rasva) vähenes mavoriksafoori C_{\max} 66% ja AUC 55% võrra.

Väikese rasvasisaldusega eine. Pärast Xolremdi 400 mg ühekordse annuse manustamist tervetele isikutele koos väikese rasvasisaldusega toiduga (500 kalorit, 25% rasva) vähenes mavoriksafoori C_{\max} 55% ja AUC 51% võrra. Lisaks täheldati pärast Xolremdi ühekordse 400 mg annuse manustamist üle öö paastunud tervetele isikutele väikese rasvasisaldusega einega 14% võrra suuremat mavoriksafoori C_{\max} -i ja 18% võrra madalamat AUC-d kui juhul, mil Xolremdi manustamisele järgnes veel 4 tundi paastumist (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Mavoriksafoori jaotusruumala on 120 l/kg. Mavoriksafoor seondub *in vitro* > 93% ulatuses inimese plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Mavoriksafoori ainevahetuses osalevad peamiselt CYP3A4 ja vähemal määral CYP2D6.

Eritumine

Pärast Xolremdi 400 mg ühekordse annuse manustamist tervetele isikutele oli mavoriksafoori lõplik poolväärtusaeg 82 tundi ja kliirens 62 l/h. Mavoriksafoori kliirens on vähemalt osaliselt mittelineaarne, kuid see ei ole heakskiidetud soovitatava annuse puhul kliiniliselt oluline.

Pärast radioaktiivselt märgistatud mavoriksafoori ühekordse suukaudse annuse manustamist tervetele isikutele leiti, et 240-tunnise kogumisperioodi jooksul eritus 74,2% manustatud annusest, sellest 61,0% leiti väljaheites ja 13,2% (3% muutumatul kujul) uriinis.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Mavoriksafooril on mittelineaarne farmakokineetika annusega proportsionaalsest suurema C_{max} -i ja AUC_{0-24h} suurenemisega annusevahemikus 50 mg (0,125-kordne soovitatav annus) kuni 400 mg. Mavoriksafoori tasakaalukontsentratsioon saavutatakse tervetel isikutel suurima heakskiidetud soovitatava annusega ligikaudu 9...12 päeva pärast.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

2. uuringus jäi keskmine ANC annuste 50...200 mg puhul 24-tunnise annustamisintervalli jooksul üldiselt allapoole kliinilise kasu läviväärtust 500 rakku/ μ l. 300 mg ja 400 mg puhul tõsis keskmine ANC pärast annustamist ligikaudu 1 tunniga üle läviväärtuse ja püsis kogu annustamisintervalli jooksul üle läviväärtuse või selle juures. $AUC_{ANC} \geq 600/\mu$ l ja $AUC_{ALC} \geq 1000/\mu$ l saavutamiseks oli vaja mavoriksafoori annust 300/400 mg üks kord ööpäevas.

Ravimite koostoimete uuringud

Teavet ravimite koostoimete kohta teiste ravimitega vt lõik 4.5.

Teised ravimid. Pärast samaaegset kasutamist mavoriksafooriga ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi kofeiini (CYP1A2 substraat), losartaani (CYP2C9 substraat), omeprasooli (CYP2C19 substraat), furosemiidi (OAT1 ja OAT3 substraat) ega suukaudsete rasestumisvastaste vahendite farmakokineetikas.

Erirühmad

Maksa funktsiooni langus

Mavoriksafoor metaboliseeritakse maksas. Mõõduka kuni raske maksa funktsiooni languse mõju mavoriksafoori farmakokineetikale ei ole uuritud (vt lõik 4.2).

Neerude funktsiooni langus

Mavoriksafoor eritub vähesel määral neerude kaudu.

Kerge kuni mõõduka neerude funktsiooni langusega (kreatiniini kliirens 30...< 90 ml/min) patsientidel ei täheldatud mavoriksafoori farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi. Raske neerude funktsiooni languse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole mavoriksafoori farmakokineetikat uuritud (vt lõik 4.2).

Eakad

Xolremdi kliinilistes uuringutes WHIM-sündroomiga patsientidel olid 2 (5%) patsienti vähemalt 65-aastased ning ükski patsient ei olnud 75-aastane ega vanem. Kliinilised uuringud ei hõlmanud piisavat arvu 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et teha kindlaks, kas nende ravivastus erineb nooremate patsientide omast.

Rass / etniline kuuluvus

Rassi / etnilise kuuluvuse mõju mavoriksafoori süsteemsele ekspositsioonile ei ole teada.

Sugu

Soo mõju mavoriksafoori süsteemsele ekspositsioonile ei ole teada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgmised kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised: toksiline toime munanditele, hepatotoksilisus, võrkkesta degeneratsioon ja atroofia.

Genotoksilisus

Mavoriksafoor ei olnud genotoksiline *in vitro* bakteriaalse pöördmutatsiooni katses (Amesi katse), *in vitro* inimese lümfotsüütide kultuuri kromosoomiaberratsiooni katses ega *in vivo* roti luuüdi mikrotoomade katses.

Reproduktiivtoksilisus

Loomadel ei ole reproduktsiooniuringuid mavoriksafoori toime hindamiseks reproduktsioonile ja embrüo/loote arengule läbi viidud. CXCR4/SDF-1 signaaliülekanne mängib olulist rolli imetajate embrüo/loote ja platsenta arengus. Hiirtel on CXCR4^{-/-} nokaut embrüole surmav ja põhjustab mitmeid arengutoksilisuse ilminguid, eriti vereloome-, kardiovaskulaar- ja närvisüsteemis. CXCR4/SDF-1 sisaldusel on võtmeroll ka trofoblastide proliferatsiooni ja diferentseerumise stimuleerimisel, mis on inimesel vajalik platsenta kasvuks ja toimimiseks. Tulenevalt toimemehhanismist võib Xolremdi rasedale manustamisel kahjustada loodet.

Mavoriksafoori toimet meeste või naiste fertiilsusele ei ole spetsiaalsetes reproduktsioonitoksilisuse uuringutes uuritud.

39-nädalases uuringus, kus ravi alustati noortel eelpuberteedialistel koortel, täheldati ekspositsiooni väärtustel, mis on samaväärsed inimese ekspositsiooniga maksimaalse inimesele soovitatava annuse korral, munandites seemnetorukeste degeneratsiooni/atroofiat, sealhulgas tüvirakkude spermatogoonide ammendumist; sarnaseid muutusi ei täheldatud aga 13-nädalases uuringus suguküpsel isastel koortel ega 26-nädalases uuringus noortel koortel, mis hõlmas puberteediperioodi. Mehhanism, mille kaudu mavoriksafoor võib sellist toimet avaldada, ei ole teada, kuid seost mavoriksafoori farmakoloogilise toimega ei saa välistada. Sellest toimest taastumise kohta andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Veevaba kolloidne ränidioksiid (E551)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat (E3431(ii))
Mikrokristalliline tselluloos (E460(i))
Naatriumlaaurüülsulfaat
Naatriumstearüülfumaraat

Kapsli kest

Indigotiin (E132)
Želatiin (E441)
Titaandioksiid (E171)

Trükivärv

Kontsentreeritud ammoniaagilahus (E527)
Must raudoksiid (E172)
Isopropüülalkohol
n-butüülalkohol
Propüleenglükool (E1520)
Šellaki glasuur etanoolis (E904)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast pudeli esmast avamist: 45 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge ümar suure tihedusega polüetüleenist pudel lapsekindla 38 mm keeratava korgi ja sildiga. Igas pudelis on üks desikant, mis asub viskoossist tupsu ja korgi vahel.

Pakendi suurused: 60, 90 või 120 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Viin
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2017/001
EU/1/26/2017/002
EU/1/26/2017/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1-2
73614 Schorndorf
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Xolremdi turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kooskõlastama vastava liikmesriigi pädeva asutusega teavitusprogrammi sisu ja vormi, sh teabedastusvahendid, levitamise meetodid ning programmi muud aspektid.

Teavitusprogrammi eesmärk on vähendada Xolremdi'ga seotud võimaliku embrüo/loote toksilisuse riski.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Xolremdi't turustatakse, on kõigil tervishoiutöötajatel, kes hakkavad eeldatavalt Xolremdi't välja kirjutama, kas juurdepääs järgmisele teabepaketile või neile antakse järgmine teabepakett:

- teabematerjal arstile.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Xolremdi't turustatakse, antakse kõigile patsientidele/hooldajatele, kes hakkavad eeldatavalt Xolremdi't kasutama, järgmine teabepakett:

- patsiendikaart.

Teabematerjal arstile:

- ravimi omaduste kokkuvõte;
- tervishoiutöötaja juhend.

- **Tervishoiutöötaja juhend**

- Rasedale manustamisel võib Xolremdi kahjustada embrüot/loodet.
- Xolremdi on rasedatele vastunäidustatud.
- Enne Xolremdi'ga ravi alustamist tuleb seksuaalselt aktiivseid rasestumisvõimelisi naispatsiente kontrollida võimaliku raseduse suhtes.
- Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad Xolremdi'ga ravi ajal ja kolme nädala jooksul pärast viimast annust rasestumist vältima, kasutades efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (nt topeltmeetod).
- Meespatsiendid, kellel on rasestumisvõimeline naispartner, peavad Xolremdi'ga ravi ajal ja vähemalt kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama vahekorra ajal kondoomi.
- Kui patsient plaanib rasestuda või on rasestunud, tuleb ravi Xolremdi'ga lõpetada.
- Ravimi pakendis on patsiendikaart ning tervishoiutöötaja peab enne ravi alustamist teavitama iga rasestumisvõimelist naispatsienti ja iga meespatsienti, kellel on rasestumisvõimeline naispartner, kaardi eesmärgist ja olulisusest.
- Raseduse tuvastamise korral tuleb võtta sobivaid meetmeid ning eriarst peab patsienti võimalike valikute osas nõustama.

Patsiendi teabematerjal:

- pakendi infoleht;
- patsiendikaart.

- **Patsiendikaart**

- Hoiatus mitte võtta raseduse ajal Xolremdi't. Xolremdi võib olla sündimata lapsele ohtlik.
- Juhis rasestumisvõimelistele naispatsientidele kasutada Xolremdi'ga ravi ajal ja kolme nädala jooksul pärast viimast annust väga tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (nt topeltmeetodit).
- Juhis meestele kasutada Xolremdi'ga ravi ajal ja kolme nädala jooksul pärast viimast annust rasestumisvõimelise naispartneriga seksuaalvahekorras olles väga tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Juhis raseduse kahtluse korral viivitamata oma tervishoiutöötajaga ühendust võtta.
- Juhis lugeda lisateabe ja nõuannete saamiseks pakendi infolehte.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuring: Uurimaks mavoriksafoori pikaajalist ohutust ja efektiivsust kasutamisel 12-aastaste ja vanemate patsientide WHIM-sündroomi (tüükad, hüpogammaglobulineemia, infektsioonid ja müelokateksis) ravis küpsete neutrofiilide ja lümfotsüütide arvu suurendamiseks vereringes, peab müügiloa hoidja läbi viima patsiendiregistri põhise mittesekkuva uuringu, kogudes nii ohutuse kui ka efektiivsuse tulemusnäitajaid, ning esitama selle uuringu tulemused.	Kord aastas (iga-aastase ümberhindamise raames)

Kirjeldus	Kuupäev
Mavoriksafoori ohutuse ja efektiivsuse piisava jälgimise tagamiseks kasutamisel 12-aastastel ja vanematel WHIM-sündroomiga (tüükad, hüpogammaglobulineemia, infektsioonid ja müelokateksis) patsientidel küpsete neutrofiilide ja lümfotsüütide arvu suurendamiseks vereringes, esitab müügiloa hoidja igal aastal ajakohastatud teabe kõigi uute andmetega mavoriksafoori ohutuse ja efektiivsuse kohta.	Kord aastas (iga-aastase ümberhindamise raames)

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xolremdi 100 mg kõvakapslid
mavoriksafoor

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg mavoriksafoori.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

60 kõvakapslit
90 kõvakapslit
120 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pärast esmast avamist kasutada 45 päeva jooksul.
Avamise kuupäev:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Viin, Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2017/001 60 kõvakapslit
EU/1/26/2017/002 90 kõvakapslit
EU/1/26/2017/003 120 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Xolremdi

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xolremdi 100 mg kõvakapslid
mavoriksafoor

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg mavoriksafoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

60 kõvakapslit
90 kõvakapslit
120 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP
Pärast esmast avamist kasutada 45 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2017/001 60 kõvakapslit
EU/1/26/2017/002 90 kõvakapslit
EU/1/26/2017/003 120 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PATSIENDIKAARDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Xolremdi (mavoriksafoor) patsiendikaart

RASEDUS JA RASESTUMISVASTASED VAHENDID

Sellel kaardil on oluline teave Xolremdi kohta.

- Kui te olete rase või arvate end olevat rase, ei tohi te Xolremdi't võtta, kuna see võib kahjustada teie sündimata last.
- Kui te olete rasestumisvõimeline, tuleb teil Xolremdi'ga ravi ajal ja kolme nädala jooksul pärast viimase annuse võtmist kasutada väga tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (nt topeltmeetodit).
- Kui te olete mees ja teil on rasestumisvõimeline partner, tuleb teil Xolremdi'ga ravi ajal ja kolme nädala jooksul pärast viimase annuse võtmist kasutada kondoomi.
- Kui te arvate / teie partner arvab, et te olete / ta on rase, võtke viivitamata ühendust oma arstiga.

Palun lugege tähelepanelikult ka pakendi infolehte, kuna seal on olulist informatsiooni.

Kui teil tekib Xolremdi kohta mõni küsimus, rääkige oma arstiga.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Xolremdi 100 mg kõvakapslid mavoriksafoor

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Pakendist leiate patsiendikaardi, mida tuleb tähelepanelikult lugeda.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xolremdi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xolremdi võtmist
3. Kuidas Xolremdi't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xolremdi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xolremdi ja milleks seda kasutatakse

Xolremdi sisaldab toimeainena mavoriksafoori. Mavoriksafoor kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse teisteks immunostimulaatoriteks.

Xolremdi't kasutatakse WHIM-sündroomi (tüükad, hüpogammaglobulineemia, infektsioonid ja müelokateksis) raviks 12-aastastel ja vanematel patsientidel.

Hüpogammaglobulineemia on seisund, mille korral antikehade sisaldus organismis on väike. Müelokateksis on seisund, mille korral organism ei vabasta luuüdist küpseid vererakke.

WHIM-sündroom on pärilik haigus, mida põhjustavad immuunsüsteemi mõjutavad geenimutatsioonid (muutused geenides), mis raskendavad organismil infektsioonidega võitlemist. Xolremdi't kasutatakse *CXCR4* geenis aset leidnud muutusest põhjustatud WHIM-sündroomiga patsientidel.

Xolremdi toimeaine mavoriksafoor suurendab immuunrakkude liikumist luuüdist verre.

Immuunrakkude arvu suurenemine veres vähendab WHIM-sündroomiga patsientidel infektsiooni tekke riski.

2. Mida on vaja teada enne Xolremdi võtmist

Xolremdi't ei tohi võtta:

- kui olete mavoriksafoori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete rase;
- kui te võtate ravimeid, mis lagundatakse organismis maksaensüümi (valgu) CYP2D6 abil, nagu ravimid,
 - o mis leevendavad köha (nt kodeiin, dekstrometorfaan);
 - o mida kasutatakse valuraviks (nt kodeiin, tramadool).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xolremdi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui

- te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda;
- teil on QTc-intervalli pikenemise (südame elektrilise aktiivsuse häire, mis mõjutab südame rütmi) riskitegurid, nagu
 - o hüpokaleemia (väike vere kaaliumisisaldus);
 - o südame paispuudulikkus (kui süda ei pumpa verd nii hästi kui peaks);
 - o pika QT sündroom (südame rütmihäire, mis põhjustab kiireid kaootilisi südamelööke) või te võtate ravimeid, mis võivad põhjustada QTc-intervalli pikenemist või suurendada Xolremdi sisaldust veres (vt „Muud ravimid ja Xolremdi“).

See võib suurendada südame elektrilist aktiivsust mõjutavate raskete kõrvaltoimete tekke riski, nagu *torsades de pointes* (südame ebanormaalne elektriline aktiivsus koos eluohtliku rütmihäirega), rasked arütmiaid (ebanormaalsed või ebaregulaarsed südamelöögid) ja äkksurm. Sellisel juhul korrigeerib arst kõik muudetavad QTc-intervalli pikenemise riskitegurid ning kontrollib teie südame elektrilist aktiivsust enne ravi ja ravi ajal Xolremdi'ga ning võib otsustada määrata teile väiksema annuse või soovitada, et te ei võtaks Xolremdi't.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 12-aastastele lastele. Ravimit ei ole nendel patsientidel uuritud.

Ärge andke seda ravimit 2- kuni 11-aastastele lastele, sest ei ole teada, kas see on ohutu. Ärge andke seda ravimit alla 2-aastastele lastele, kuna see võib põhjustada arenguhäireid.

Muud ravimid ja Xolremdi

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatud ravimeid ja toidulisandeid **ei tohi koos Xolremdi'ga võtta**, sest need võivad vähendada Xolremdi efektiivsust, vähendades Xolremdi sisaldust veres. Öelge oma arstile või apteekrile enne Xolremdi võtmist, kui te võtate mõnda ravimit järgmistel põhjustel:

- ärevuse ja depressiooni raviks (**naistepuna**);
- vähi raviks (nt **apalutamiin, ensalutamiid, mitotaan**);
- krambihooegade ja muude seisundite raviks (nt **karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal**);
- infektsioonide raviks (**rifampitsiin**, ainult kasutamisel ≥ 5 päeva).

Järgmised ravimid võivad suurendada Xolremdi kõrvaltoimete riski, suurendades Xolremdi kogust veres:

- seeninfektsioonide raviks kasutatavad ravimid (nt **flukonasool, itrakonasool, ketokonasool**);
- bakteriaalsete infektsioonide raviks kasutatavad antibiootikumid (nt **klaritromütsiin, erütromütsiin**);
- depressiooniravimid (nt **nefasodoon**);
- südamehaiguste raviks kasutatavad ravimid (nt **amiodaroon, diltiaseem, verapamiil**).

Xolremdi võib suurendada järgmiste ravimite kõrvaltoimete riski, suurendades nende kogust veres:

- allergiaravimid (nt **feksofenadiin**);
- verehaiguste raviks kasutatavad ravimid (nt **dabigatraaneteksilaat, edoksabaan**);
- viirusinfektsioonide ravimid (nt **telapreviir**);
- HIV-infektsiooni ja AIDS-i ravimid (nt **atasanaviir**);
- vähiravimid (nt **ribotsikliib, tseritiniib, everoliimus**);
- bakteriaalsete infektsioonide raviks kasutatavad antibiootikumid (nt **telitromütsiin**);
- ärevuse või unehäirete ravimid (nt **midasolaam, alprasolaam**);
- südamehaiguse raviks kasutatav ravim (**digoksiin**).

Xolremdi võib vähendada järgmise ravimi tõhusust, vähendades selle kogust veres:

- diabeediravim **metformiin**.

Järgmised ravimid võivad suurendada raskete kõrvaltoimete tekke riski, kuna need mõjutavad koos Xolremdi'ga võtmisel südame elektrilist aktiivsust:

- ebaregulaarse südamerütmi raviks kasutatavad ravimid (nt **amiodaroon, disopüramiid, prokaiinamiid**);
- teised ravimid, mis mõjutavad südame elektrilist aktiivsust (nt **klorokviin, halofantriin, klaritromütsiin, tsiprofloksatsiin, levofloksatsiin, asitromütsiin, haloperidool, metadoon, moksifloksatsiin, bepridiil, pimosiid ja intravenoosne ondansetron**).

Kui te võtate mõnda ülalmainitud ravimitest, öelge seda enne Xolremdi võtmist oma arstile või apteekrile.

Xolremdi koos toidu ja joogiga

Vältida tuleb greipi sisaldavate toodete söömist ja joomist, kuna greip võib suurendada Xolremdi kõrvaltoimete tekke riski.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete rase, sest see võib kahjustada sündimata last. Enne ravi alustamist peab teie rasedustest olema negatiivne.

Selle ravimi kasutamise kohta raseduse ajal on andmeid vähe või üldse mitte. Arvestades seda, kuidas ravim toimib, võib see kahjustada teie sündimata last.

Naiste ja meeste rasestumisvastased vahendid

Xolremdi pakendist leiate patsiendikaardi, mida tuleb tähelepanelikult lugeda.

Kui te olete rasestumisvõimeline naine, tuleb teil ravi ajal Xolremdi'ga ja kolme nädala jooksul pärast viimase annuse võtmist kasutada väga tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (nt topeltmeetodit, nagu kondoom ja diafragma). Arst oskab teile sobivate rasestumisvastaste vahendite kohta nõu anda. Kui te rasestute ravi ajal, rääkige sellest kohe oma arstile.

Kui te olete mees, tuleb teil ravi ajal Xolremdi'ga ja kolme nädala jooksul pärast viimase annuse võtmist kasutada rasestumisvõimelise naispartneriga seksuaalvahekorras olles kondoomi. Kui teie naispartner rasestub, tuleb teil seda oma arstile rääkida.

Imetamine

Xolremdi kasutamist ei ole imetavatel naistel uuritud. Ei ole teada, kas Xolremdi eritub rinnapiima. Riski imikule ei saa välistada.

Kui te imetate või kavatsete seda teha, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Arst arutab teiega Xolremdi-ravi võimalikke riske imetamise ajal.

Viljakus

Xolremdi toime kohta meeste või naiste viljakusele andmed puuduvad. Loomkatsete põhjal võib Xolremdi vähendada meeste viljakust. Enne ravi alustamist pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Xolremdi võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui teil tekib pearinglus või te minestate, ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne, kui tunnete end paremini.

Xolremdi sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kõvakapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Xolremdi't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on

- patsientidel kehakaaluga **üle 50 kg**: 400 mg (neli 100 mg kapslit) suu kaudu hommikul tühja kõhuga (pärast öist söömataolekut) vähemalt 30 minutit enne sööki;
- patsientidel kehakaaluga **kuni 50 kg**: 300 mg (kolm 100 mg kapslit) suu kaudu hommikul tühja kõhuga (pärast öist söömataolekut) vähemalt 30 minutit enne sööki.

Arst võib teile määrata väiksema annuse, kui te võtate teisi ravimeid, mis võivad põhjustada raskeid kõrvaltoimeid, kui neid võetakse koos Xolremdi'ga.

Xolremdi kapslid tuleb tervelt alla neelata, neid ei tohi avada, purustada ega närida.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Xolremdi on ette nähtud kasutamiseks 12-aastastel ja vanematel patsientidel.

Ärge andke seda ravimit 2- kuni 11-aastastele lastele, sest ei ole teada, kas see on ohutu.

Ärge andke seda ravimit alla 2-aastastele lastele, kuna see võib põhjustada arenguhäireid.

Kui te võtate Xolremdi't rohkem, kui ette nähtud

Kui olete kogemata võtnud Xolremdi't rohkem, kui ette nähtud, lõpetage ravimi võtmine ja rääkige sellest kohe oma arstile.

Kui te unustate Xolremdi't võtta

Kui te unustate hommikul ravimit võtta, jätke selle päeva annus võtmata ja võtke järgmine annus järgmisel hommikul ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Xolremdi võtmise

Teie arst peab otsustama, kui kaua teil tuleb Xolremdi't võtta ja millal võib ravi lõpetada. Ärge lõpetage ravimi võtmist enne, kui arst seda soovib.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Haiglane enesetunne (iiveldus)
- Kõhuvalu
- Seedehäired (düspepsia)
- Kõhulahtisus
- Oksendamine
- Peavalu

- Lööve, sealhulgas väikeste lamedate laigutiste värvusemuutustega lööve (makulaarne lööve), sügelev lööve ja väikeste kõrgenenud sõlmekestega lööve (papuloosne lööve)

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- Pearinglus
- Minestamine (sünkoop)
- Ninaverejooks
- Kuiv nahk
- Punased ketendavad laigud nahal, millega kaasneb sügelus ja ebamugavustunne (psoriasiformne dermatiit)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xolremdi't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Pärast pudeli esmast avamist tuleb ravim ära kasutada 45 päeva jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xolremdi sisaldab

- Toimeaine on mavoriksafoor. Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg mavoriksafoori.
- Teised koostisosad on:
kapsli sisu: veevaba kolloidne ränidioksiid (E551), naatriumkroskarmelloos (E468), kaltsiumvesinikfosfaadihüdraat (E3431(ii)), mikrokristalliline tselluloos (E460(i)), naatriumlaurüülsulfaat ja naatriumstearüülfumaraat. Vt lõik 2 „Xolremdi sisaldab naatriumi“;
kapsli kest: indigotiin (E132), želatiin (E441) ja titaandioksiid (E171);
trüki värv: kontsentreeritud ammoniaagilahus (E527), must raudoksiid (E172), isopropüülalkohol, n-butüülalkohol, propüleenglükool (E1520) ja šellaki glasuur etanoolis (E904).

Kuidas Xolremdi välja näeb ja pakendi sisu

Xolremdi 100 mg on läbipaistmatu valge kõvakapsel (kapsel) helesinise kapslikaanega. Valgele kapslikehale on musta tindiga trükitud „100 mg“ ja helesinisele kapslikaanele on musta tindiga trükitud „MX4“.

Xolremdi on pakendatud suure tihedusega polüetüleenist ümmargusse valgesse pudelisse, millel on silt ja lapsekindel keeratav kork koos kuivatusainega. Pudelis on 60, 90 või 120 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Viin
Austria

Tootja

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1-2
73614 Schorndorf
Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

**EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED MÜÜGILOA ERANDLIKEL
TINGIMUSTEL ANDMISE KOHTA**

Euroopa Ravimiameti järeldused:

- **Müügiloa andmine erandlikel tingimustel**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamusel, et ravimi riski/kasu suhe on soodne ning seega võib sellele anda müügiloa erandlikel tingimustel, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.